

Farmacologische en toxicologische aspecten van gammahydroxyboterzuur (GHB)

Raymond Niesink

Wat betreft media aandacht voor drugs staat gammahydroxyboterzuur (GHB) met vlag en wimpel op nummer 1. In een onlangs door het RIVM gepubliceerd onderzoek waarin de risico's van verschillende drugs met elkaar worden vergeleken, komt GHB echter niet naar voren als een bijzonder risicotvolle drug (Van Amsterdam e.a., 2008). In vergelijking met cannabis, XTC en cocaïne is het aantal gebruikers klein. Is al die media-aandacht dan wel terecht? Een nadere beschouwing van de farmacologie en toxicologie van deze drug verschafft mogelijk opheldering.

Inleiding

De eerste melding van de synthese van GHB stamt uit 1874, maar veel belangrijker is de herontdekking en synthese door de Franse arts en onderzoeker Henri Marie Laborit aan het begin van de jaren zestig van de vorige eeuw (Laborit e.a., 1960). Laborit werd bekend als ontdekker van het eerste antipsychoticum, chloorpromazine. In de jaren zestig deed Laborit onderzoek naar de rol van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) bij narcose en slaapprocessen. GABA is niet in staat om de bloed-hersenbarrière te passeren en wanneer het oraal wordt toegediend is het farmacologisch niet actief; GHB is dat wel. Later bleek dat GHB een lichaamseigen stof is en zowel een afbraakproduct als een precursor van GABA.

In de jaren tachtig werd bekend dat GHB mogelijk de afgifte van het groeihormoon bevordert. Het groeihormoon zou de ontwikkeling van spierweefsel stimuleren. Dit leidde ertoe dat GHB opdook in voedingssupplementen en als spierversterkend middel in het bodybuil-

* Dr. R.J.M. Niesink is farmacoloog/toxicoloog en universitair hoofddocent bij de Faculteit Natuurwetenschappen van de Open Universiteit Nederland, senior wetenschappelijk medewerker bij het Trimbos-instituut te Utrecht en hoofd van het Drugs Informatie en Monitoring Systeem. E-mail: r.niesink@trimbos.nl.

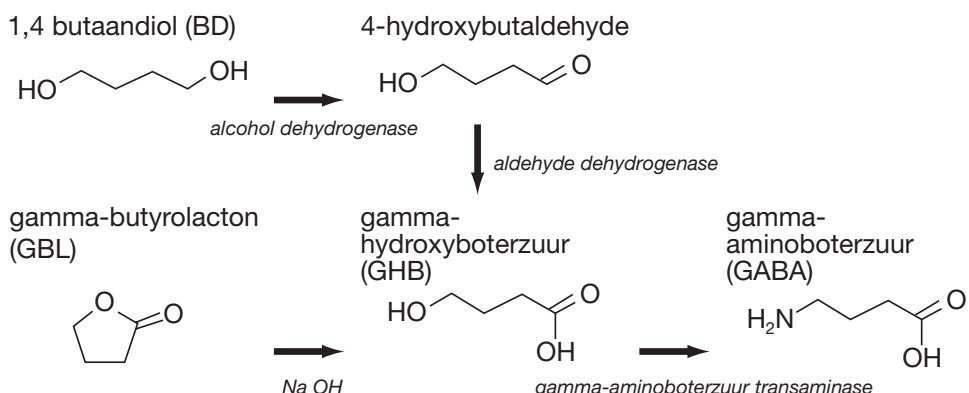
dingcircuit. Behalve dat het de afgifte van groeihormoon bevordert heeft de stof een seksueel stimulerend effect. In het midden van de jaren negentig werd het daarom in smartshops als afrodisiacum verkocht (Beltman e.a., 1999). Evenals alcohol veroorzaakt GHB een lichte roes. De populariteit van het middel nam zienderogen toe.

Eind jaren negentig dook het middel op in het partycircuit, aanvankelijk vooral als after-partydrug. Steeds vaker werd het ook tijdens het uitgaan zelf gebruikt, soms in combinatie met andere drugs (zoals XTC). Ook het combineren van GHB met alcohol gebeurde steeds vaker. Omdat alcohol en GHB elkaar verdovende werking versterken is dit een bijzonder risicovolle combinatie. Na een korte terugval in het aantal gebruikers lijkt er de laatste jaren opnieuw sprake van een toename in het gebruik. Was het gebruik aanvankelijk vooral populair onder de meer 'trendy' uitgaanders, tegenwoordig zien we dat het gebruik zich heeft verlegd naar een veel bredere groep. Hoewel de drug bekend staat als partydrug, wordt het ook veel gebruikt in de privésfeer (Korf e.a., 2006).

In Nederland werd GHB aanvankelijk beschouwd als geneesmiddel en werd gebruik, productie en handel vervolgd volgens de Wet op de geneesmiddelenvoorziening, de huidige Geneesmiddelenwet. Mede vanwege internationale regelgeving staat GHB sinds 2002 op lijst II van de Opiumwet. GHB is dus een Opiumwetmiddel en bezit, productie en handel zijn verboden. Deze beperkingen hebben geresulteerd in een wildgroei aan verwante chemische stoffen, waarvan gamma-butyrolacton (GBL) en 1,4-butaandiol (BD) de belangrijkste zijn. Deze stoffen worden in het lichaam omgezet in GHB, maar ze worden ook gebruikt om er GHB van te maken (zie figuur 1).

GBL is met behulp van natronloog (bijvoorbeeld als gootsteenontstopper) gemakkelijk om te zetten in GHB. Dat is niet geheel ongevaarlijk, want GBL is ontvlambaar en bij de reactie zelf kan warmte vrijkomen. Ook bestaat de mogelijkheid dat de pH niet goed wordt ingesteld, waardoor bij inname gevaar bestaat van blaarvorming in mond en slokdarm.

Wanneer GBL of BD direct worden ingenomen, bijvoorbeeld opgelost in water, dan zijn de effecten gelijk aan die van GHB. BD wordt in GHB omgezet door het enzym alcoholdehydrogenase, hetzelfde enzym dat ook alcohol metaboliseert. Bij gelijktijdige inname van alcohol en BD worden deze stoffen daardoor minder gemakkelijk afgebroken en wordt de toxiciteit van beide dus verhoogd (Palmer, 2004).



Figuur 1 GHB en structureel verwante stoffen.

Gebruik en gebruikers

In het najaar van 2001 is een kwalitatieve studie gedaan naar het gebruik van GHB onder gebruikers (Korf e.a., 2002). Het percentage gebruikers van GHB onder de algehele bevolking of onder specifieke subpopulaties is echter nooit gemeten en daarom ook niet bekend. Studies zoals Antenne, TrendWatch en het genoemde onderzoek geven wel een indicatie van het soort gebruikers en de plaats van gebruik.

Cijfers van de GGD in Amsterdam en van andere incidentenregistraties laten recentelijk een toename zien van het aantal personen dat ten gevolge van ernstige gezondheidsproblemen door GHB-gebruik spoedeisende eerste hulp nodig heeft. Ook melden instellingen voor verslavingszorg, vooral instellingen buiten de Randstad, een sterke toename van het aantal cliënten dat zich aanmeldt in verband met een GHB-verslaving.

Het gebruik lijkt zich dan ook allang niet meer te beperken tot een kleine groep van trendy uitgaanders. Verontrustend is dat veel gebruikers nauwelijks nog onder de indruk zijn wanneer iemand door GHB-gebruik in coma raakt. Het 'out'-gaan wordt in deze kringen als heel normaal ervaren (Factsheet GHB, 2009).

Medische toepassing

Gedurende enkele decennia werd GHB vooral in Europa toegepast als anestheticum, met name in de pediatrie. Omdat GHB wel anesthetische eigenschappen heeft maar nauwelijks analgetische (pijnstillende), wordt het niet meer voor dat doel gebruikt. Een recente medische toepassing, onder de merknaam Xyrem®, betreft de behandeling van narcolepsie met kataplexie bij volwassen patiënten. Narcolepsie is een

zeldzame slaapstoornis die zich kenmerkt door overmatige slaperigheid overdag. Kataplexie is een van de symptomen van narcolepsie, waarbij tijdens sommige sterke emoties (zoals boosheid, angst, blijdschap of verbazing) de spierspanning plotseling wegvalt. De patiënt kan hierbij het bewustzijn verliezen. Een toepassing die regelmatig in de literatuur wordt genoemd, maar in Nederland niet of nauwelijks als zodanig wordt gebruikt, is als onderhoudsbehandeling bij abstinentie van alcoholisme. Recentelijk was er enige media-aandacht omdat verslavingsartsen het middel willen gaan gebruiken bij de behandeling van ernstige ontwenningsverschijnselen bij GHB-afhankelijkheid zelf.

Farmacologie

Pure GHB is een wit, sterk waterabsorberend, poeder. Als partydrug wordt het meestal verkocht in een waterachtige oplossing in kleine flesjes. Zo'n oplossing heeft een hoge viscositeit en is kleur- en geurloos. Het juist doseren van GHB in een recreatieve setting is moeilijk, terwijl een kleine toename in de dosis al kan leiden tot een onevenredige toename van het effect. Ook is de zuiverheid van illegaal verkregen GHB niet altijd hetzelfde en de afwezigheid van voedsel in de maag versnelt de opname en vergroot de biologische beschikbaarheid. Een recreatieve dosis is meestal 1-3 g (14-42 mg/kg voor een volwassen persoon van 70 kg), maar sommige ervaren gebruikers blijken soms wel 4-5 g per keer (57-71 mg/kg) te nemen.

De opname van GHB uit het maag-darmkanaal is snel en volledig. De stof heeft een korte halfwaardetijd van twintig minuten, maar bij hogere doseringen loopt de halfwaardetijd snel op tot het dubbele. Dit komt doordat de opname uit het maag-darmkanaal capaciteitsbeperkt is: per tijdseenheid kan niet meer dan een bepaalde hoeveelheid worden opgenomen. De eerste effecten worden ervaren binnen twintig minuten na inname; na dertig tot zestig minuten wordt een maximaal effect bereikt (Palatini e.a., 2000). GHB wordt intensief gemetaboliseerd via de enzymen GHB-dehydrogenase en GHB-oxaalzuurtranshydrogenase. Slechts 1% wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. GHB is een lichaamseigen stof, in plasma kan het tot ongeveer acht tot tien uur na inname worden aangetoond en in de urine tot maximaal vier tot vijf uur na inname (Yeatman e.a., 2003; LeBeau e.a., 2006). De effecten van GHB houden, afhankelijk van de dosis, drie tot vier uur aan.

Na het drinken van een oplossing met GHB wordt de drug snel uit het maag-darmkanaal in het bloed opgenomen en passeert vervolgens gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. De fysiologische en psychologische effecten zijn sterk dosisafhankelijk. Lage doseringen veroorzaken

Tabel 1. Effecten van GHB bij recreatief gebruik.

Beoogde effecten	Ongewenste effecten
Ontspannen gevoel	Korte termijn geheugenverlies
Toename sociale omgang	Duizeligheid
Volledige ontspanning	Verstoring van fijne motoriek
Euforie	Beïnvloeding spraakcoördinatie (spreken met dubbele tong)
Toename libido	Evenwichtsstoornis
Intenser orgasme	Misselijkheid
Anesthesie	Braken
	Coma

een alcoholachtig effect, men ervaart een lichte dronkenschap. Gebruikers geven aan dat ze ongeveer vijftien minuten na inname van een lage dosis (0,5-1 g) een lichte euforie ervaren, zich ontspannen voelen en sociaal minder geremd zijn (Lee & Levounis, 2008; Gonzalez & Nutt, 2005).

Gamma-aminoboterzuur GABA is de belangrijkste remmende neurotransmitter in het centraal zenuwstelsel (CZS). GHB is zowel een precursor als een metaboliet van GABA. Behalve precursor en metaboliet van GABA is GHB zelf ook een neurotransmitter en neuromodulator. Hoewel veel onderzoek is gedaan naar het exacte werkingsmechanisme van GHB in de hersenen, is dat nog niet volledig opgehelderd. In ieder geval is het zeker dat het CZS beschikt over specifieke GHB-receptoren. Binding van GHB aan de GHB-receptor is verantwoordelijk voor de effecten van endogeen (lichaamseigen) GHB onder fysiologische omstandigheden. GHB heeft een functie bij de regulatie van slaapcycli, de lichaamstemperatuur, het cerebrale glucosemetabolisme en de doorbloeding van de hersenen. Ook is endogeen GHB betrokken bij het geheugen en bij de controle van emoties. Mogelijk vindt dit plaats door regulatie van de afgifte van GABA en glutamaat (Pardi & Black, 2006; Wong e.a., 2004).

De effecten van recreatief GHB-gebruik worden gemedieerd via een partieel agonisme van de GABA-B-receptor. Deze receptor heeft weliswaar een lage affiniteit voor GHB, maar bij recreatief gebruik is sprake van veel hogere GHB-concentraties dan onder fysiologische omstandigheden. Ook zou GHB indirect de GABA-B-receptor kunnen activeren door omzetting in GABA, maar hierover bestaat geen zekerheid. De binding van GHB aan de GABA-B-receptor remt dopaminerge neuronen. Dit lijkt in tegenspraak met de eufore en verslavende eigenschappen van GHB. Vermoedelijk hyperpolariseert GHB in concentra-

ties die ontstaan bij recreatief gebruik zowel de GABA-erge als dopaminerge neuronen. De GABA-erge neuronen worden echter al bij veel lagere concentraties geremd, waaruit dan zou volgen dat GABA-erge neuronen bij recreatief gebruik sterker worden geremd, wat zou resulteren in een disinhibitie van de dopaminerge neuronen in het ventrale tegmentum, een van de belangrijkste hersenregio's betrokken bij beloning (Crunelli e.a., 2006; Cruz e.a., 2004). De toegenomen dopaminerge activiteit verklaart dan de verslavende eigenschappen van GHB. Naast een invloed op het GABA-erge en dopaminerge systeem beïnvloedt GHB het serotonerge, het cholinerge, noradrenerge en glutamaterge systeem en het endogene opioïdsysteem.

Toxicologie

De acute toxiciteit van GHB is dosisafhankelijk (Moser & Purssell 2000). De dosis-effectrelatie is zeer steil en de therapeutische breedte, dat wil zeggen het verschil in dosis tussen een gewenst en een ongewenst effect, is zeer klein. Dat betekent dat, wanneer de dosis maar iets te hoog is er al sprake kan zijn van ernstige effecten zoals een coma. Overdosering komt vaak voor wanneer de gebruiker binnen een kort tijdsbestek meerdere doseringen inneemt, wanneer de concentratie GHB hoger is dan de gebruiker verwacht of wanneer de stof gebruikt wordt in combinatie met alcohol of een andere sederende stof. De acute toxische effecten van GHB zijn ook afhankelijk van de individuele gevoeligheid. Vermoedelijk is er tevens sprake van de ontwikkeling van tolerantie waardoor gebruikers steeds meer gaan gebruiken om hetzelfde effect te ervaren.

De symptomen bestaan uit misselijkheid, braken, agressief gedrag, spraakproblemen ('spreken met dubbele tong'), ataxie, lethargie, slapergheid, duizeligheid, bradycardie en hypothermie. Bij hogere doseringen overheerst een algemeen ziektegevoel (De Paepe e.a., 2006). Een overdosis GHB is gevaarlijk doordat de mogelijkheid bestaat dat de ademhaling wordt onderdrukt en de gebruiker bewusteloos of zelfs in coma raakt (Moser & Purssell, 2000). Een respiratoire depressie kan variëren van een milde respiratoire acidose tot apneu (ademstilstand). De respiratoire depressie door GHB-gebruik kan ernstiger zijn naarmate het gebruik werd gecombineerd met alcohol of andere sederende stoffen zoals benzodiazepinen. Soms is er sprake van epileptische symptomen.

Tabel 2. Dosisgerelateerde effecten van GHB op het bewustzijn.

Dosis	Effect
10 mg/kg	Wakker, korte termijn geheugenverlies, verlaagde spierspanning
20-30 mg/kg	Slaperig, slaap, soms openen van de ogen, patiënt beweegt spontaan
50-70 mg/kg	Licht coma, bradycardie, verlaagde bloeddruk, patiënt reageert op tactiele stimuli (licht knijpen)
>70 mg/kg	Diep coma, patiënt reageert niet op pijnprikkel, gevaar voor cardio-respiratoire collaps en harststilstand

In aanvulling op het gevaar van de steile dosis-responscurve en de geringe therapeutische breedte zijn er risico's die samenhangen met de manier waarop GHB gemaakt wordt. De voorlopers zijn vaak industriële producten die niet gemaakt zijn voor menselijke consumptie en daarom allerlei verontreinigingen kunnen bevatten. Hierdoor kan men onbedoeld toxische stoffen zoals zware metalen of organische oplosmiddelen zoals aceton of tolueen binnenkrijgen (Meyer & Quenzer, 2005).

Bij sedatie of bewustzijnsverlies van iemand in het uitgaansleven en bij verkrachtingsslachtoffers met onverklaarbare amnesie, bewustzijnsstoornissen, misselijkheid en urine-incontinentie moet men verdacht zijn op een GHB-intoxicatie.

De typische symptomen van een patiënt met een GHB-overdosering zijn coma, met bradycardie en hypothermie. Er zijn diverse stoffen uitgeprobeerd om de verschijnselen van een GHB-overdosering te bestrijden, maar alle zonder veel succes; een specifiek antidotum is er niet. De acute behandeling bestaat meestal uit het vrijmaken van de luchtwegen en het bewaken van de vitale functies. Vanwege de snelle gastrointestinale resorptie heeft maagspoeling of behandeling met actieve kool in het algemeen weinig nut. Gastrointestinale decontaminatie wordt soms wel toegepast wanneer sprake is van gelijktijdige inname van andere drugs, medicijnen of grote hoeveelheden alcohol. De behandeling is dus grotendeels ondersteunend. Vaak wordt de patiënt overgebracht naar de intensive care voor cardiorespiratoire monitoring. Intubatie vormt een sterke externe stimulus, wat een extra risico voor het optreden van agressie, hyperreactiviteit en stuiprekkingen met zich meebrengt. Intubatie in geval van een GHB-intoxicatie wordt daarom meestal alleen overwogen bij ernstige respiratoire depressie of apneu.

Hoewel er in de literatuur diverse gevallen zijn beschreven van overlijden ten gevolge van GHB-intoxicatie, is de prognose bij een correcte behandeling over het algemeen gunstig. Meestal ontwaakt de patiënt binnen anderhalf tot drie uur (Van Rij e.a., 2004).

Afhankelijkheid- en onthoudingsverschijnselen

Aanvankelijk werd gedacht dat het met afhankelijkheid van GHB wel mee zou vallen, mogelijk doordat GHB-afhankelijkheid bij patiënten die GHB klinisch krijgen voorgeschreven niet of nauwelijks voorkomt. De doseringen die deze patiënten krijgen zijn daarvoor meestal veel te laag. De afgelopen jaren melden zich echter steeds vaker mensen bij de verslavingszorg met een ernstige vorm van GHB-afhankelijkheid. Ook in de wetenschappelijke literatuur wordt steeds vaker melding gemaakt van een GHB-onthoudingssyndroom (Van Noorden e.a., 2009).

Zelfs bij personen die slechts gedurende een korte periode, bijvoorbeeld enkele weken, GHB hebben gebruikt kan zich al afhankelijkheid ontwikkelen. Bij het abrupt stoppen van het GHB-gebruik kan dan sprake zijn van onthoudingssymptomen: overvloedig zweten, plotselinge angstaanvallen en tachycardie. Deze symptomen houden meestal twee tot vier dagen aan. Voor het afzwakken van de symptomen kunnen benzodiazepinen worden toegediend. Vaak verdwijnen deze onthoudingssymptomen weer vanzelf of in reactie op de medicatie.

Vrij specifiek voor GHB lijkt het terugkomen van de symptomen na één of twee weken. Deze tweede fase symptomen kenmerken zich vaak door stemmingstoornissen, angst, verwarring en paranoia. Ook deze onthoudingsverschijnselen houden meestal zo'n twee tot vier dagen aan, en ook hierbij kan farmacotherapeutisch ingrijpen noodzakelijk zijn.

Detoxificatie

GHB-afhankelijkheid wordt pas sinds kort erkend, zodat er nog geen gestandaardiseerde detoxificatieprotocollen bestaan. Samenwerking tussen internist en psychiater lijkt bij de behandeling belangrijk (Van Noorden e.a., 2009). Bij de empirische behandelingen die in de literatuur vermeld worden, is meestal gebruik gemaakt van benzodiazepinen, anti-epileptica en sedativa, maar dit is sterk afhankelijk van de individuele symptomen. De behandelaar dient verdacht te zijn op het optreden van een uitzonderlijk hoge bloeddruk en daarvoor over de juiste medicatie te beschikken. Bij veel van de beschreven casussen wordt vermeld dat de detoxificatie vaak veiliger verloopt indien men gebruik maakt van antipsychotica, maar hierover is er een verschil van mening omdat het gebruik ervan dystonia en een verlaging van de drempel voor epileptische aanvallen zou veroorzaken. Om de patiënt voldoende te kunnen monitoren, wordt het aanbevolen om de GHB-detoxificatie intramuraal, in een daarvoor gespecialiseerde kliniek, te laten plaatsvinden. De GHB-onthoudingsverschijnselen kunnen zeer

ernstig zijn. Ter voorkoming van ernstige onthoudingsverschijnselen is in de meeste detoxificatieprogramma's sprake van een geleidelijke onthouding van GHB. Detoxificatieprogramma's duren meestal tien tot veertien dagen.

GHB als 'date rape drug'

Bij het grote publiek staat GHB bekend als 'date rape drug' (verkrachtingsdrug). Tijdens het uitgaan wordt GHB onopvallend in het drankje van een potentieel slachtoffer gedaan. Het slachtoffer wordt na enige tijd slaperig en suf, en vervolgens heeft de dader seks met het slachtoffer.

Omdat GHB net als andere GABA-agonisten leidt tot geheugenverlies herinnert het slachtoffer zich na het ontwaken niet wat er gebeurd is. Daarnaast speelt dat GHB in het lichaam afgebroken wordt in stoffen die niet aantoonbaar zijn in bloed of urine. Op het moment van aangifte, meestal meer dan zes uur na de toediening van de GHB, is de GHB dan niet meer aantoonbaar. Hierdoor is bewijsvoering na een verkrachting met GHB vaak moeilijk.

Het verhaal over GHB als 'date rape drug' is extra lastig omdat veel slachtoffers zich dus niets meer herinneren. In sommige gevallen zeggen vrienden of omstanders van het slachtoffer dat deze de GHB zelf vrijwillig heeft ingenomen. Er zijn geen betrouwbare gegevens over het aantal verkrachtingsslachtoffers van GHB, maar de afgelopen jaren wordt er wel vaker aangifte gedaan.

Tot besluit

Jarenlang is aangenomen dat het met de schadelijkheid van het recreatief gebruik van GHB wel meevalt. Geregeld was er sprake van overdoseringen. Deze overdoseringen hadden zelden fatale gevolgen. Gebruikers, zeker degenen met wat meer ervaring, doen vaak erg non-chalant over het 'out'-gaan (Nabben e.a., 2007). Op zich is het natuurlijk niet gek dat iemand onder narcose raakt van een middel dat daarvoor oorspronkelijk is ontwikkeld, maar het is toch verontrustend. In de wetenschappelijke literatuur is weinig bekend over lange-termijneffecten van GHB-gebruik of over de lange-termijneffecten van het 'out'-gaan. Wanneer iemand in een klinische setting met behulp van GHB onder narcose wordt gebracht, gebeurt dat onder strikt gecontroleerde omstandigheden. Wanneer in zo'n omgeving sprake is van zuurstoftekort, dan kan onmiddellijk worden ingegrepen. In diepe slaap of in coma raken binnen een recreatieve setting levert echter allerlei onvoorspelbare risico's op. Iemand kan onder invloed van

GHB vallen en verwondingen oplopen, en in theorie kan iemand stikken in zijn eigen braaksel. Lange-termijneffecten op de hersenen zijn niet onderzocht.

Ook de verslavende eigenschappen van GHB, hoewel allang bekend, worden door gebruikers onderschat. Sommige gebruikers brengen hun slaapproblemen niet direct in verband met het regelmatig gebruik van GHB. Opvallend is de recente toename van het aantal cliënten dat zich aanmeldt bij de verslavingszorg met een GHB-afhankelijkheidsprobleem. Omdat deze toename zich vooral buiten de Randstad afspeelt, is het mogelijk dat we hier van doen hebben met een andere gebruikerspopulatie en/of gebruikspatroon. Wellicht gaan die nieuwe gebruikers anders met GHB om dan de oorspronkelijke trendy uitgaanders. Zowel uit preventief oogpunt als voor een effectieve aanpak van de behandeling is het belangrijk dat we een goed inzicht hebben in wie deze GHB-afhankelijke personen zijn, en waarom en op welke wijze zij GHB gebruiken.

Literatuur

Amsterdam, J.G.C. van, Opperhuizen, A., Koeter, M.W.J., Aerts, L.A.G.J.M. van, & Brink, W. van den (2008). *Ranking van drugs: een vergelijking van de schadelijkheid van drugs*. Bilthoven: RIVM.

Beltman, W., Riel, A.J.P.H. van, Wijnands-Kleukers, A.P.G., Vriesman, M.F., Hengel-Koot, I.S. van den, Vries, I. de , e.a. (1999). *Smartshops: Overzicht van producten, gedraaimde werking en hun medisch-toxicologische relevantie*. Bilthoven: RIVM.

Crunelli, V., Emri, Z., & Leresche, N. (2006). Unravelling the brain targets of gamma-hydroxybutyric acid. *Current Opinion in Pharmacology*, 6, 44-52.

Cruz, H.G., Ivanova, T., Lunn, M.L., Stoffel, M., Slesinger, P.A., & Luscher, C. (2004). Bi-directional effects of GABA(B) receptor agonists on the mesolimbic dopamine system. *Nature Neuroscience*, 7, 153-159.

Drasbek, K.R., Christensen, J., & Jensen, K. (2006). Gamma-hydroxybutyrate: A drug of abuse. *Acta Neurologica Scandinavica*, 114, 145-156.

Factsheet GHB (2009). *Drugs informatielijn en drugs en uitgaan*. Utrecht: Trimbos-instituut.

Galloway, G.P., Frederick, S.L., Staggers, F.E., Jr., Gonzales, M., Stalcup, S.A., & Smith, D.E. (1997). Gamma-hydroxybutyrate: An emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction*, 92, 89-96.

Gonzalez, A. & Nutt, D.J. (2005). Gamma hydroxy butyrate abuse and dependency. *Journal of Psychopharmacology*, 19, 195-204.

Korf, D., Nabben, T., & Benschop, A. (2006). *Antenne 2005. Trends in alcohol, tabak en drugs bij jonge Amsterdammers*. Amsterdam: Rosenberg.

Korf, D.J., Nabben, T., Leenders, F., & Benschop, A. (2002). GHB: tussen extase en narcose. Amsterdam: Rozenberg.

Laborit, H., Jouany, J.M., Gerard, J., & Fabiani, F. (1960). Generalities concerning the experimental study and clinical use of sodium gammahydroxybutyrate. *Agressologie*, 1, 397-406.

LeBeau, M.A., Montgomery, M.A., Morris-Kukoski, C., Schaff, J.E., Deakin, A., & Levine, B. (2006). A comprehensive study on the variations in urinary concentrations of endogenous gamma-hydroxybutyrate (GHB). *Journal of Analytical Toxicology*, 30, 98-105.

Lee, S.J., & Levounis, P. (2008). Gamma hydroxybutyrate: An ethnographic study of recreational use and abuse. *Journal of Psychoactive Drugs*, 40, 245-253.

Mason, P.E. & Kerns, W.P. (2002). Gamma hydroxybutyric acid (GHB) intoxication. *Academic Emergency Medicine*, 9, 730-739.

Meyer, J.S., & Quenzer, L.F. (2005). Inhalants, GHB, and anabolic-androgenic steroids. In J.S. Meyer & L.F. Quenzer (Eds.), *Psychopharmacology: Drugs, the brain and behavior* (pp. 347-364). Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Miotto, K., Darakjian, J., Basch, J., Murray, S., Zogg, J., & Rawson, R. (2001). Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *American Journal of Addiction*, 10, 232-241.

Moser, M.S., & Pursell, R.A. (2000). Gamma-hydroxybutyrate overdose and coma: a case report. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 2, 203-205.

Nabben, T., Koet, S., & Korf, D.J. (2007). *Nl.TrendWatch. Gebruikersmarkt uitgaansdrugs in Nederland 2006-2007*. Amsterdam: Rosenberg.

Noorden, M.S. van, Dongen, L.C. van, Zitman, F.G., & Vergouwen, T.A. (2009). Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome: dangerous but not well-known. *General Hospital Psychiatry*, 31, 394-396.

Paepe, P. de, Sassenbroeck, D. van, Calle, P., & Buylaert, W. (2006). De klinisch-toxicologische aspecten van frequent gebruikte drugs. In J.J.L.M. Bierens, E.J.F. Franssen & J. Meulenbelt (Eds.), *Pillen, poeders, planten, paddenstoelen en partydrugs* (pp. 32-56). Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg.

Palatini, P., Tedeschi, L., Frison, G., Padrini, R., Zordan, R., Orlando, R., e.a. (1993). Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 45, 353-356.

Palmer, R.B. (2004). Gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol: Abused analogues of gamma-hydroxybutyrate. *Toxicology Review*, 23, 21-31.

Pardi, D., & Black, J. (2006). gamma-Hydroxybutyrate/sodium oxybate: neurobiology, and impact on sleep and wakefulness. *CNS Drugs*, 20, 993-1018.

Rij, C.M. van, Wilhelm, A.J., & Loenen, A.C. van (2004). Recognition and treatment of gamma hydroxybutyric acid poisoning. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 148, 844-846.

Sassenbroeck, D.K. Van, De, N.N., De, P.P., Belpaire, F.M., Verstraete, A.G., Calle, P. A., e.a. (2007). Abrupt awakening phenomenon associated with gamma-hydroxybutyrate use: a case series. *Clinical Toxicology (Phila)*, 45, 533-538.

Wong, C.G., Chan, K.F., Gibson, K.M., & Snead, O.C. (2004). Gamma-hydroxybutyric acid: neurobiology and toxicology of a recreational drug. *Toxicology Review*, 23, 3-20.

Wong, C.G., Gibson, K.M., & Snead, O. C., III (2004). From the street to the brain: neurobiology of the recreational drug gamma-hydroxybutyric acid. *Trends in Pharmacological Science*, 25, 29-34.

Yeatman, D.T. & Reid, K. (2003). A study of urinary endogenous gamma-hydroxybutyrate (GHB) levels. *Journal of Analytical Toxicology*, 27, 40-42.